



Title	S100A14・A16の発現は乳癌の不良な予後と相関し、乳癌細胞の浸潤を促進する(内容・審査結果要旨)
Author(s)	田中, 瑞子
Citation	
Issue Date	2014-03-25
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/600
Rights	This is the pre-peer reviewed Japanese version of "BMC Cancer. 2015 Feb 13;15:53. doi: 10.1186/s12885-015-1059-6", used under CC BY 4.0
DOI	
Text Version	ETD

論文内容要旨

しめい 氏名	たなか みずこ 田中 瑞子
学位論文題名	S100A14・A16 の発現は乳癌の不良な予後と相関し、 乳癌細胞の浸潤を促進する
<p>背景</p> <p>S100 ファミリータンパクは近年、癌のバイオマーカーや、癌の進展に重要な役割を担う分子として注目されている。本研究は乳癌における S100A14・A16 発現の臨床的な意義を明らかにすることと、これらの分子と乳癌の悪性形質との関連を解明することを目的としている。</p> <p>方法</p> <p>乳癌症例の検討では、手術標本 167 例における S100A14・A16 の発現を免疫組織化学法によって評価し、臨床病理学的因子及び予後との相関を検討した。実験的解析では、複数の乳癌細胞株を用いてその発現や細胞内局在を免疫蛍光染色によって解析し、各分子を siRNA を用いて発現抑制し細胞の増殖や浸潤、運動に与える影響を検討した。</p> <p>結果</p> <p>1. 臨床病理学的解析</p> <p>乳癌症例 167 例の解析では、S100A14 は 88 例、S100A16 は 52 例において細胞膜に局在する強い発現を認め、両者の発現は有意に相関していた。これらのタンパクの高発現は低年齢、ER 陰性、HER2 陽性と有意な相関を示した。Kaplan-Meier 法に</p>	

よる累積生存率の解析では, S100A14・A16 陽性群の生存率が有意に低下していた (S100A14: $p < 0.001$, A16: $p = 0.011$). さらに, S100A14・A16 に臨床病理学的因子を加えた 9 項目について Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行ったところ, S100A14 が独立した予後予測因子として選択された($p < 0.001$).

2. 実験的解析

乳癌細胞株 MCF7 を用いた実験的解析では, S100A14・A16 タンパクは隣接する細胞との接着面と遊走先端部における接着斑に局在を示していた. また両タンパクの発現には相互作用があり, 細胞膜への局在もほぼ一致していた. 免疫蛍光染色及び免疫沈降法によって, S100A14 はアクチンと結合し, 共局在することが示された. 乳癌細胞株 MCF7, SK-BR-3 を用いた In vitro invasion assay および傷つけ assay では, S100A14・A16 のノックダウンにより細胞の浸潤能および遊走能が著明に抑制された.

結語

我々は S100A14・A16 の発現レベルが患者の不良な予後と相関することを明らかにした. 細胞株を用いた実験から両タンパクは F-actin と結合し細胞骨格系タンパクの動態を調節することで癌細胞の運動・浸潤を促進していることが示唆された.

S100A14・A16 は乳癌の予後を予測するバイオマーカーとして, また治療の標的分子としての可能性が期待できる.

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 1 月 6 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名：田中瑞子（たなか みずこ） 氏（基礎病理学講座）

学位論文題名：S100A14・A16 の発現は乳癌の不良な予後と相関し、乳癌細胞の浸潤を促進する。

乳癌は女性の代表的な死因のひとつである。これまで種々の治療法の開発によって治療成績の向上が図られているが、未だ満足のものではない。最近では治療標的となる分子の抽出が試みられてはいるが、その効果は限定的でありさらなる検討が必要とされている。

このような背景のなか、著者は、がん転移関連遺伝子探索プロジェクトを基盤とした検討により、乳癌の進展および予後に関わる可能性のある分子標的として S100A14・A16 を抽出し、検討を行った。

ヒト乳癌検体を用いた検討では S100A14・A16 の発現は予後（全生存期間）と有意な相関を示し、さらにこの有意性は病理病期 I～II 期といった早期症例において顕著であった。また A14 に関しては術後無再発生存期間とも有意な関連を認めた。多変量解析によつては A14 が独立した予後因子として抽出された。以上よりこれらの分子の発現が予後予測因子として臨床的に有用なバイオマーカーとなる可能性を示した。

一方乳癌細胞株を用いた検討により両分子は細胞間接着部の細胞膜に局在していること、さらには F-actin と結合してがん細胞の浸潤に関与する可能性を示した。以上の結果は本分子が乳癌の治療標的となる可能性を示した。

S100A14・A16 の予後因子としての有用性および A16 の乳癌細胞の浸潤への関与に関してはこれまで報告がない。以上の点で本研究は新規性を有し、当該領域の今後の研究および新規治療法の開発に貢献するものと考えられた。上記に関し、審査委員による厳正な審査のもと、総意として本学学位論文に価するものと判断した。

論文審査委員 主査 鈴木弘行

副査 橋本康弘

副査 田崎和洋